

**Probleme der Schilddrüsenzytologie:
Untersuchungen zur Treffsicherheit
der Methode und über Möglichkeiten
einer Reduzierung von Befunden
mit unklarer Dignität**

Kilger, Erich

Disbui. München

1988



Aus der Gemeinschaftspraxis für Pathologie in Starnberg

Vorstand: Dr. med. Hertha Finsterer
Prof. Dr. med. K. Pielsticker
Prof. Dr. K. Prechtel

Probleme der Schilddrüsenzytologie:

**Untersuchungen zur Treffsicherheit der Methode und über
Möglichkeiten einer Reduzierung von Befunden mit unklarer Dignität**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Erich Kilger

aus

Straubing

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Pielsticker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Rabes
Prof. Dr. D. Engelhardt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.1988

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	3
1. Problemstellung	5
2. Material und Methodik	7
2.1 Patientengut	7
2.2 Ermittlung der histologischen Diagnosen	8
2.3 Zytologisches Untersuchungsmaterial	11
2.4 Durchführung der zytologischen Nachuntersuchung der Fälle mit "unklarem zytologischen Befund"	12
2.4.1 Untersuchungsaufbau	12
2.4.2 Definition der zytologischen Kriterien	12
3. Ergebnisse	18
3.1 Histologische Befunde bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen	18
3.1.1 Histologische Befunde bei unklaren, malignitätsverdächtigen und positiven zytologischen Vordiagnose	18
3.1.2 Histologische Typen maligner Tumoren bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen	20
3.1.3 Histologisch benigne Schilddrüsenveränderungen bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen	21
3.2 Nachuntersuchung der Fälle mit zytologisch unklarer Dignität	22
3.2.1 Nicht-zytologische Parameter	22
3.2.1.1 Szintigramm	22
3.2.1.2 Lebensalter der Patienten	23
3.2.1.3 Geschlecht der Patienten	24
3.2.2 Zytologische Parameter	25
3.2.2.1 Beimengungen	25
3.2.2.1.1 Kolloid	25
3.2.2.1.2 Blutbeimengung	27
3.2.2.1.3 Kristalle	27
3.2.2.1.4 Leukozyten	28
3.2.2.1.5 Makrophagen	29
3.2.2.1.6 Autolytische Zellen	29

3.2.2.2	Zytologische Befunde an Thyreozyten	30
3.2.2.2.1	Zelltyp	30
3.2.2.2.2	Zellgehalt der Ausstriche	31
3.2.2.2.3	Zellagerung	32
3.2.2.2.4	Zellbegrenzung	34
3.2.2.2.5	Kerngrößen	34
3.2.2.2.6	Kerngrößenschwankung	35
3.2.2.2.7	Kernformen	36
3.2.2.2.8	Kernanzahl pro Zelle	37
3.2.2.2.9	Kernchromatin	38
3.2.2.2.10	Kerneinschlüsse	40
3.2.2.2.11	Mitosen	40
3.2.2.3	Nucleolen	41
3.2.2.3.1	Sichtbarkeit der Nucleolen	41
3.2.2.3.2	Nucleolenanzahl pro Zellkern	42
3.2.2.3.3	Nucleolengröße	42
4.	Diskussion der Ergebnisse	44
4.1	Aussagekraft und Verwertbarkeit zytologischer Befunde von Schilddrüsenfeinnadelpunktaten	44
4.1.1	Die Eindeutigkeit zytologischer Befunde von Schilddrüsenfeinnadelpunktaten	44
4.1.2	Die Häufigkeit "falsch negativer" zytologischer Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten	46
4.1.3	Die Häufigkeit "falsch positiver" zytologischer Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten	48
4.1.4	Ursachen "falsch verdächtiger" und "falsch positiver" zytologische Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktationen	51
4.2	Zytologische Befunde mit unklarer Dignität	52
4.2.1	Zur Bedeutung der zytologischen Befunde mit "unklarer Dignität" bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten	52
4.2.2	Zytologische Möglichkeiten zur weiteren Differenzierung bei Befunden mit "unklarer Dignität" bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten	53
	ZUSAMMENFASSUNG	59
	LITERATURVERZEICHNIS	61
	LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

In der Bundesrepublik Deutschland wird die mittlere Inzidenz einer Struma mit ca. 15% angegeben, d.h. jeder 6.-7. Bundesbürger ist davon betroffen [20].

Bei 1-2% der Strumapatienten wird ein Schilddrüsen-Malignom nachgewiesen [30], sehr viel häufiger besteht aber der Verdacht auf eine Struma maligna. Ein wesentliches Kriterium für den Verdacht auf eine maligne Struma ist der Speicherdefekt im Szintigramm, der sogenannte kalte Knoten [3]. Er kann sowohl durch gutartige Veränderungen, wie Zysten, benigne Tumoren, Entzündungen, als auch durch bösartige Erkrankungen wie primäres Malignom, Metastasen und andere maligne Systemerkrankungen verursacht werden. Die Karzinomhäufigkeit differiert je nach Krankengut zwischen 5.5% und 31% (siehe Tab. 1).

Bei der Differentialdiagnose dieser kalten Knoten hat nun vor allem seit den siebziger Jahren die zytologische Untersuchung von Feinnadel-Punktaten der Schilddrüse eine besondere Bedeutung erhalten.

Aufgrund ihres geringen technischen und finanziellen Aufwandes sowie ihres geringen Risikos, verbunden mit ihrer Trefferquote von über 90%, hat sie die Probeexcsision und Stanzbiopsie als Frühdiagnose-Verfahren abgelöst [38].

Tab. 1: Die Malignitätsrate des kalten Knotens bei verschiedenen Untersuchungen

Autor	Land	kalte Knoten	davon maligne
Schleuser et al. (1965)	D	61	8.2%
Börner et al. (1965)	D	52	31.0%
Gibbs et al. (1965)	USA	25	24.0%
Freyschmidt et al. (1967)	D	253	9.9%
Pörtner und Ungeheuer (1967)	D	142	16.9%
Peters (1968)	D	126	20.6%
Kirstaedter et al. (1970)	D	213	14.6%
Schacht und Mahfeld (1970)	D	176	5.7%
Dabels et al. (1971)	DDR	137	8.8%
Engel (1972)	D	795	6.2%
Heinze und Pichlmaier (1972)	D	304	12.5%
Junginger et al. (1972)	D	303	10.0%
Messarís et al. (1974)	GR	466	12.0%
Droese und Kempken (1976)	D	80	22.5%
Löhrs (1976)	D	830	5.5%
Borm und Fleischer (1977)	D	246	9.7%
Galvan et al. (1977)	A	1046	12.7%
Georgii (1977)	D	831	6.8%



1. PROBLEMSTELLUNG

Bei etwa 4% der durchgeführten Schilddrüsenfeinnadelpunktionen wird die zytologische Diagnose "unklare Dignität" (Pap III) gestellt (s. Tab. 33), wobei, meist in Abhängigkeit vom klinischen Aspekt eine histologische Abklärung oder eine Kontrollpunktion empfohlen wird (s. Tab. 2). Aber nur bei 25% der Patienten mit der zytologischen Diagnose Pap III wird histologisch ein Schilddrüsen-Malignom nachgewiesen (s. Tab. 7).

Tab. 2: Kriterien eines unklaren zytologischen Befundes und davon abgeleiteten Empfehlungen

Zytologische Kriterien	Empfehlungen
Einzelzellen mit Kernanomalien im zellarmen Punktat	Kontrolle
Zystenflüssigkeit mit gehäuft soliden Epithelverbänden oder papilloiden Strukturen oder Zelltypen	Kontrolle
Follikuläre und/oder solide Epithelproliferation mit geringen Zell- bzw. Kernanomalien	Kontrolle oder Histologie
Onkozytendominanz mit geringen Zell- und Kernanomalien	Histologie

Wesentliches Ziel dieser Untersuchung war es, den Kreis der Patienten, bei denen nach unklarem zytologischem Befund durch eine Operation die Dignität des Knotens geklärt werden konnte, einzuschränken. Es sollte versucht werden, Kriterien zu finden, die es erlauben, einen Teil zunächst unklarer zytologischer Befunde als

eindeutig negativ, einen anderen als malignitätsverdächtig einzuordnen, um damit eine Operation in manchen Fällen zu ersparen oder ihre Indikation in anderen Fällen zu erhärten. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden alle zunächst unklaren zytologischen Befunde, bei denen nach Operation eine histologische Diagnose zur Verfügung stand, zytologisch nachuntersucht: Fälle mit histologisch benignem Befund wurden den Fällen mit histologischem Malignombefund gegenübergestellt.

Parallel dazu sollten Verwertbarkeit und Aussagekraft eigener zytologisch malignitätsverdächtiger (Pap IV) oder positiver Befunde (Pap V) durch Vergleich mit den entsprechenden histologischen Diagnosen des Operationspräparats geprüft werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patientengut

Von Oktober 1977 bis Dezember 1982 wurden 40.756 Schilddrüsenfeinnadelpunktionen zytologisch untersucht.*) Da alle Daten und zytologische Diagnosen in einer EDV-Anlage erfaßt waren, konnten die für diese Untersuchung relevanten Fälle mittels eines Diagnoseschlüssels in einem ersten Arbeitsgang herausgesucht werden. Die Aufgliederung aller Fälle in die verschiedenen zytologischen Gruppen zeigt Tab. 3.

Tab. 3: Aufgliederung aller zytologischen Schilddrüsenuntersuchungen von 1977 - 1982 in verschiedene Diagnosegruppen

Zytologischer Befund	Zahl
technisch unbrauchbar	3.668
Negativ	35.825
unklare Dignität	1.049
verdächtig	110
positiv	104
Patienten-Gesamt	40.756

*) "Gemeinschaftspraxis Pathologie" in Starnberg

2.2 Ermittlung der histologischen Diagnosen

Da nur ein Teil der für diese Untersuchungen benötigten histologischen Diagnosen im eigenen Institut erstellt wurde, mußte der überwiegende Rest durch Anfrage bei den einsendenden Ärzten bzw. Kliniken eingeholt werden. Mit einem erklärenden Begleitschreiben wurde ein Fragebogen versandt, in dem neben der postoperativen histologischen Diagnose auch klinische Daten wie Szintigraphiebefund oder eine der Feinnadelpunktion eventuell vorausgegangene Therapie angegeben werden sollte (Abb. 1). Aus unterschiedlichen Gründen - z.B. mangelnde Resonanz, bzw. Kooperationsbereitschaft; z.B. wegen der Tatsache, daß der histologische Befund nur dem weiterbehandelnden, nicht aber dem einsendenden Arzt bekannt war - mußten insgesamt 4 Fragebogenaktionen durchgeführt werden, um eine befriedigende Ausgangsbasis zu erhalten (s. Tab. 4).

Tab. 4: Eingegangene Antworten nach 4 Rundschreiben (RS)

	1.RS	2.RS	3.RS	4.RS	Gesamt
Angeschriebene Ärzte	44	15 ⁺	90 ⁺⁺	27 ⁺⁺⁺	153
Antwortende Ärzte	29	8	73	13	123

+ Wiederholungsrundschreiben an die nichtantwortenden Ärzte

++ Fragebogen an weiterbehandelnde Ärzte

+++ In 8 Fällen Wiederholungsrundschreiben

Die Nachfrageaktion betrafen insgesamt 525 Patienten bei denen am Schilddrüsenfeinnadelpunktat eine der Diagnosen Pap III, Pap IV oder Pap V gestellt worden waren; die Verteilung der eingegangenen Antworten auf diese Gruppe ist in Tab. 5 dargestellt.

Abb. 1: Fragebogen an die einsendenden Ärzte

Patient	Name Vorname Geb.Dat.	Zytolog.	Histologie		Klin. Ang.	evtl. weiterbe- handelnder Arzt
			benigne maligne	Szint.	Ther.	
						Zytostatika
					Tyreosta- tika	
					Kalter Knoten	
					Warmer Knoten	
					Kolloid- struma	
					Thyre- ditis	
					Onkozytom	
					Adenom	
					Metastase	
					Lymphom	
					undiff. Ca.	
					medull. Ca.	
					pap. Ca.	
				foll. Ca.		

Tab. 5: Ergebnisse der Umfrageaktionen bezogen auf die Fallzahlen bei den verschiedenen zytologischen Diagnose-Gruppen

Zytolog. Diagn. n. Papanicolaou	nachgefragt	geantwortet		unbeant- wortet
		mit Histo	ohne Histo	
III	372	146	92	134
IV	71	41	13	17
V	82	46	20	16
insgesamt	525 (100%)	233 (44.4%)	125 (23.8%)	167 (31.8%)

Die ursprüngliche Vorstellung, bei allen zytologisch-positiven Befunden die histologische Diagnose zu erfragen, konnte aus folgenden Gründen nicht völlig erfüllt werden:

- Praxis ehemals einsendender Ärzte zwischenzeitlich aufgelöst
- Weiterer Verlauf, bzw. Aufenthalt der Patienten dem Arzt nicht bekannt
- Operation von Patienten abgelehnt
- Patient inoperabel
- Patient ohne Operation bzw. Autopsie verstorben

Nach Einbeziehung der im eigenen Institut durchgeführten histologischen Untersuchungen stand bei insgesamt 343 Patienten mit den zytologischen Diagnosen "unklar", "malignitätsverdächtig" oder "positiv" ein histologischer Befund zur Verfügung; die Verteilung auf die verschiedenen Gruppen zeigt Tab. 6.

Tab. 6: Gesamtzahl der bekannten histologischen Diagnosen in den verschiedenen zytologischen Diagnose-Gruppen

Zytolog. Diagnosegruppe nach Papanicolaou	Histologische Diagnose		
	auswärts	im eigenen Inst.	Gesamtz.
III	146	77	223
IV	41	20	61
V	46	13	59
Gesamtzahl			343

2.3 Zytologisches Untersuchungsmaterial

Das Untersuchungsgut betraf ausschließlich eingesandte, d.h. außerhalb durchgeführte Schilddrüsenpunktate. Es bestand überwiegend aus luftgetrockneten Ausstrichen, z.T. mit gleichzeitig und unfixiert übersandten Punktionsflüssigkeiten und nur in seltenen Fällen (z.B. bei Zystenpunktaten) ausschließlich aus Flüssigkeit.

Die Flüssigkeiten wurden bei 1500 - 2000 upm zentrifugiert; das Sediment wurde auf Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet. Die Färbung erfolgte in jedem Fall nach May-Grünwald-Giemsa (Pap-penheim).

2.4 Durchführung der zytologischen Nachuntersuchung der Fälle mit "unklarem zytologischem Befund"

2.4.1 Untersuchungsaufbau

In einem Fragebogen (Abb. 2) wurden zytologische Merkmale aufgelistet, die bei der Nachuntersuchung als vergleichbare Kriterien dienen sollten. An Hand dieser Listen wurden all die Ausstriche der Diagnosegruppe Pap III lichtmikroskopisch nachuntersucht, bei welchen ein histologischer Befund verfügbar war. Um eine unbeeinflusste Auswertung zu ermöglichen, war das Histologie-Ergebnis dem Untersucher während der zytologischen Nachkontrolle im Einzelfall nicht bekannt. Erst nach Abschluß der zytologischen Auswertung wurden die Befundformulare in zwei Gruppen aufgeteilt und verglichen, d.h. Fälle mit histologisch gesichertem Malignom und Fälle mit histologisch benignem Befund gegenübergestellt. In diesem Vergleich wurden auch nicht-zytologische Kriterien wie Szintigraphiebefund, vorausgegangene Therapie, Alter und Geschlecht einbezogen.

2.4.2 Definition der zytologischen Kriterien

Bei der Nachuntersuchung der Ausstrichpräparate wurden die einzelnen zytologischen Kriterien nach folgenden Maßstäben erfaßt:

Kolloidgehalt und Verteilungsform:

Kolloid stellt sich in der Giemsa-Färbung als blauer Hintergrund dar und ist von Serumniederschlägen durch größere Dichte, bzw, dunklere Färbung zu unterscheiden. Je nach Viskosität kann Kolloid diffus-homogen oder tropfenförmig verdichtet vorkommen. Semi-quantitativ wurde der Kolloidgehalt nach folgender Graduierung festgestellt:

Abb. 2: Befundformular zur zytologischen Nachuntersuchung

Eingangs.-Nr.	Alter:	Geschlecht:		
Beimengung:	Kolloidqualität:	diffus	tropfig	diff.+tropfig
	Kolloidgehalt:	niedrig	mäßig	viel
	Blut:	gering	viel	
	Kristalle:	ja	nein	
Zytoplasma:	abgrenzbar - unscharf - granuliert - fehlend			
Zellagerung:	solid - papillär - follikulär			
Zellgehalt:	niedrig - mäßig - hoch			
	Zellzahl/Gesichtsfeld			
Onkozyten:	ja	nein		
Kern:	Größe ...			
	Kerngrößenschwankung: geringe / mäßige / große			
	Kernform: rund / oval / polygonal / triangulär / spindelförmig			
	Kernanzahl: mehrkernig / einkernig			
	Kernchromatin: homogen / schollig / körnig / unregelmäßig			
Nukleolen:	nicht sichtbar / selten / mäßig / häufig			
	Zahl ...			
	Größe ...			
Kerneinschlüsse:	isoliert / mehrere			
Mitosen:	sichtbar / nicht sichtbar / atypisch			
Makrophagen:	ja	nein		
Entzündungszellen:	Lymphozyten	Granulozyten		
Autolytische Zellen:	ja	nein		

- "niedrig": kein Kolloid oder fraglich, von Serum nicht sicher abgrenzbare Niederschläge
- "mäßig": eindeutig erkennbar, aber nur in kleinen diffusen oder tropfigen Niederschlägen
- "viel": ausgedehnte, tropfige und/oder diffuse Niederschläge

Blutbeimengung:

- "gering": nur einzelne Erythrozyten
- "viel": diffuse und/oder dichte Blutniederschläge

Kristalle:

Der Nachweis typischer tafelförmiger Cholesterinkristalle wurde mit "ja" oder "nein" registriert, andere Kristallformen wie Hämatoidinkristalle wurden nicht gewertet.

Leukozyten:

Wurden im Ausstrich eindrucksmäßig mehr Granulozyten und/oder Lymphozyten beobachtet, als in normalem peripheren Blut zu erwarten, so wurde dies als "erhöhter Leukozytenanteil" festgehalten.

Makrophagen/Autolytische Zellen:

Der Nachweis von Makrophagen bzw. von autolytischen Zellen wurde nur qualitativ mit "ja" oder "nein" erfaßt. Bei den auch als Thyreophagozyten bezeichneten Makrophagen blieb unberücksichtigt, ob sie nur ein vakuolisiertes Zytoplasma oder auch Pigmentgranula enthielten.

Onkozyten:

Diese Zellform, die feinstrukturell durch eine Vermehrung abartig gebauter Mitochondrien charakterisiert ist [Hübner et al. 1967],

wurde besonders beachtet und ihr Vorkommen im jeweiligen Ausstrich qualitativ, also mit "ja" oder "nein" registriert.

Zellgehalt:

Die Bestimmung des Zellgehaltes erfolgte durch Auszählung der fünf eindrucksmäßig zellreichsten Gesichtsfelder eines Ausstrichs bei jeweils 500-facher Mikroskopvergrößerung. Daraus wurde die durchschnittliche Zellzahl in einem solchen Blickfeld ermittelt.

Zellagerung:

Waren Thyreozyten im Ausstrich zu Verbänden formiert, so wurden diese in folgende Lagerungsformen klassifiziert:

"solid": solide Epithelverbände ohne follikuläre oder papilläre Strukturen

"follikulär": Thyreozyten in annähernd kreisförmiger Lagerung; auch Präparate, die daneben solide Verbände enthielten wurden hier eingeordnet.

"papillär": Ausstriche mit Thyreozyten, die in Papillenform gelagert waren, wurden hier eingeordnet, auch wenn daneben solide und/oder follikuläre Verbände nachweisbar waren.

Zellkern-Größe:

Die Kerngrößen wurde mit einem eichbaren Okularmikrometer gemessen. Dabei wurden in den fünf zellreichsten Ausstrichen eines Präparates bei 500-facher Vergrößerung (Ölimmersion) jeweils 20 Zellkerne ausgemessen und die durchschnittliche Kerngröße (= der jeweils größtmögliche Kerndurchmesser) dieser insgesamt 100 Thyreozyten bestimmt.

Kerngrößenschwankung:

Dieses Kriterium wurde semiquantitativ angegeben, wobei die Differenz zwischen dem Maximaldurchmesser des größten Zellkerns zu dem des kleinsten Zellkerns bestimmt und die ermittelten Werte in folgende Gruppen unterteilt wurden:

- | | |
|------------|--|
| "niedrig": | Schwankungsbreite $\leq 5 \mu\text{m}$ |
| "mäßig": | " $> 5 \mu\text{m} - \leq 7.5 \mu\text{m}$ |
| "hoch": | " $> 7.5 \mu\text{m}$ |

Kernformen:

Die Grundform normaler Thyreozytenkerne ist rund bis oval. Davon abweichende Formen wurden als "polygonal" (entrundet), "triangulär" oder "spindelförmig" registriert.

Kernanzahl pro Zelle:

Thyreozyten sind in der Regel einkernig. Enthielt ein Ausstrich auch Zellen mit zwei oder mehreren Kernen, so wurde er unabhängig von der Kernzahl in die Gruppe "mehrkernig" eingeordnet.

Kernchromatin:

Das Chromatinmuster wurde an gut erhaltenen Zellen beurteilt und in folgende Gruppen unterteilt:

- | | |
|-------------|--|
| "homogen": | Chromatin in fast allen Kernen homogen, nur vereinzelt körnig |
| "granulär": | Chromatin in fast allen Kernen körnig, nur vereinzelt grobschollig |
| "schollig": | Chromatin häufiger schollig vergrößert |

Nucleolensichtbarkeit:

Die Sichtbarkeit von Nucleolen wurde unabhängig von ihrer Größe erfaßt und in folgende Kategorien unterteilt:

"nicht sichtbar"

"selten": Nucleolen in ≤ 10 der 100 untersuchten Zellkerne

"mäßig": Nucleolen in $> 10 - \leq 25$ der 100 untersuchten Zellkerne

"häufig": Nucleolen in > 25 der 100 untersuchten Zellkerne

Nucleolengröße:

Die Größe der Nucleolen wurde nicht quantitativ angegeben, sondern als Verhältnis aus größtem Nucleolendurchmesser zum Kerndurchmesser. Folgende Gruppen wurden unterschieden:

"nicht sichtbar bzw. nicht meßbar"

"Nucleolen-Durchmesser $\leq 1/4$ Kerndurchmesser

"Nucleolen-Durchmesser $> 1/4$ Kerndurchmesser

Nucleolenzahl:

Abhängig ob 1 oder mehrere Nucleolen pro Zellkern vorhanden waren, wurden sie der jeweiligen Gruppe zugeordnet.

"1 Nucleolus pro Zellkern"

"mehr als 1 Nucleolus pro Zellkern"

3. E R G E B N I S S E

3.1 Histologische Befunde bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen

Um Aussagen über den diagnostischen Wert von zytologischen Untersuchungen an Schilddrüsenpunktaten machen zu können, wurden die Ergebnisse einer histologischen Untersuchung nach Operation mit den jeweiligen zytologischen Vordiagnosen verglichen.

3.1.1 Histologische Befunde bei unklaren, malignitätsverdächtigen und positiven zytologischen Vordiagnosen

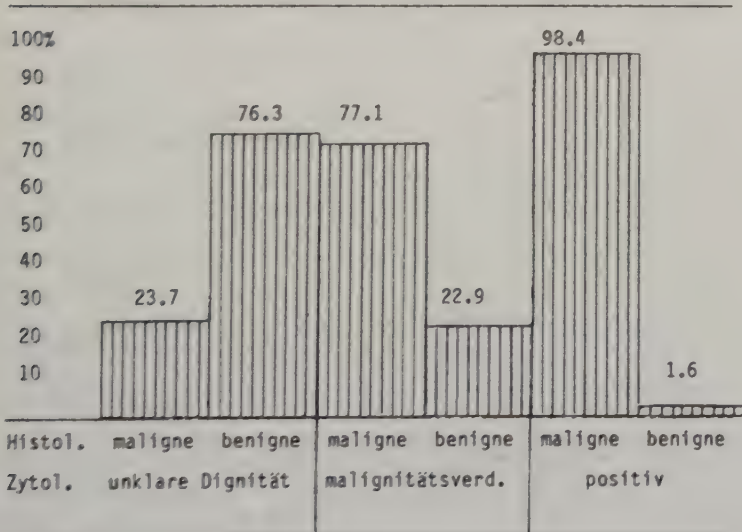
Bei insgesamt 1263 von 40.756 Schilddrüsenpunktaten wurden die zytologischen Befunde "unklare Dignität", malignitätsverdächtig" bzw. "positiv" erhoben (siehe Tab. 3). Bei 343 dieser Patienten konnte die zytologische Diagnose mit einem postoperativen histologischen Befund verglichen werden (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Vergleich Zytologie/Histologie von 343 Patienten

Zytologische Einstufung	n	Histologische Einstufung	n
unklar	223	benigne Veränderung	170
		Malignom	53
verdächtig	61	benigne Veränderung	14
		Malignom	47
positiv	59	benigne Veränderung	1
		Malignom	58

Eine graphische Zusammenfassung (s. Abb. 3) zeigt deutlich, daß in der Gruppe "zytologisch unklare Dignität" bei etwa 25% der Fälle histologisch ein maligner Tumor nachgewiesen wurde. Bei "malignitätsverdächtigen" zytologischen Befunden war insofern eine Umkehrung dieser Verhältnisse zu beobachten, als hier histologisch bei wiederum etwa 1/4 der Fälle benigne Veränderungen, bei 3/4 aber maligne Tumoren gefunden wurden. Das Verhältnis der beiden Gruppen bezogen auf die histologisch bestimmte Dignität ist also genau umgekehrt. In der Reihe der zytologisch positiven Befunde besteht eine fast 100%-ige Treffsicherheit der Malignitätsdiagnose. Eine Analyse der falsch-verdächtigen und falsch-positiven Befunde erfolgt im Diskussionsteil der Arbeit.

Abb. 3: Gegenüberstellung histologischer Befunde mit den jeweiligen zytologischen Vordiagnosen



3.1.2 Histologische Typen maligner Tumoren bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen

In Tab. 8 sind die histologisch gefundenen Tumortypen klassifiziert und ihre Verteilung auf die drei zytologischen Diagnosegruppen dargestellt.

Tab. 8: Histologische Tumortypen bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen

Histologischer Tumortyp	unklar	Zytologie mal.verd.	positiv
Karzinom, papillär	16	27	17
Karzinom, follikulär	24	12	7
Karzinom, medullär	3	3	2
HORTHLE-Zell-Karzinom	2	1	1
Karzinom, undifferenziert	2	2	13
Lymphom	2	1	5
Sarkom	1	-	1
Metastasen	3	1	12
Gesamt	53	47	58

In dieser Tabelle wurde als histologischer Tumortyp die Diagnose des beurteilenden Pathologen ungeprüft übernommen. Es zeigt sich, daß papilläre Karzinome mit 60 Fällen unter den insgesamt 158 malignen Tumoren am häufigsten vertreten waren. Die Tabelle zeigt auch, daß der Anteil follikulärer Karzinome in der Gruppe mit zytologisch unklarer Dignität mit über 50% besonders hoch war. Demgegenüber waren undifferenzierte Karzinome, Metastasen und maligne Lymphome unter den zytologisch eindeutig positiven Fällen mit jeweils mehr als der Hälfte besonders häufig.

3.1.3 Histologisch benigne Schilddrüsenveränderungen bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen

Tab. 9 zeigt die Arten histologisch benigner Schilddrüsenveränderungen, bei denen vorher zytologisch ein unklarer, malignitätsverdächtiger bzw. positiver Befund erhoben worden war.

Tab. 9: Histologisch benigne Veränderungen bei verschiedenen zytologischen Diagnosegruppen

Histologische Diagnose	unklar	Zytologie mal.verd.	positiv
Adenom	89	8	1
Onkozytom	13	2	-
"Struma"	62	2	-
Thyreoditis	4	-	-
Riedel-Struma	1	-	-
Lithium-induzierte Veränd.	1	2	-
Gesamt	170	14	1

Auch bei den histologisch benignen Veränderungen wurde die Diagnose ungeprüft übernommen. Hier fällt auf, daß zytologisch malignitätsverdächtige Befunde bei 10 von insgesamt 113 Adenomen und bei 2 von 3 Lithium-induzierten Veränderungen erhoben wurden.

3.2 Nachuntersuchung der Fälle mit "zytologisch unklarer Dignität"

Von den 223 histologisch gesicherten Punktaten der Zytogruppe Pap. III konnten 11 aufgrund ihres schlechten technischen Zustands nicht beurteilt werden.

3.2.1 Nicht-zytologische Parameter

3.2.1.1 Szintigramm

Bei den 212 nachuntersuchten Fällen war nur in 111 Fällen der Szintigraphiebefund bekannt. Wie zu erwarten, waren funktionslose "kalte" Knoten sehr viel häufiger als "warme" und "heiße" Knoten. Bemerkenswert erscheint der in Tabelle 10 dargestellte Befund, daß histologisch bei 2 szintigraphisch "warmen" Knoten ein Karzinom nachgewiesen wurde.

Tab. 10: Szintigraphiebefunde bei "zytologisch unklare Dignität" in histologisch gut- und bösartigen Schilddrüsenknoten.

Histologischer Befund	benigne	maligne
"kalter" Knoten	80	18
"warmer" Knoten	11	2

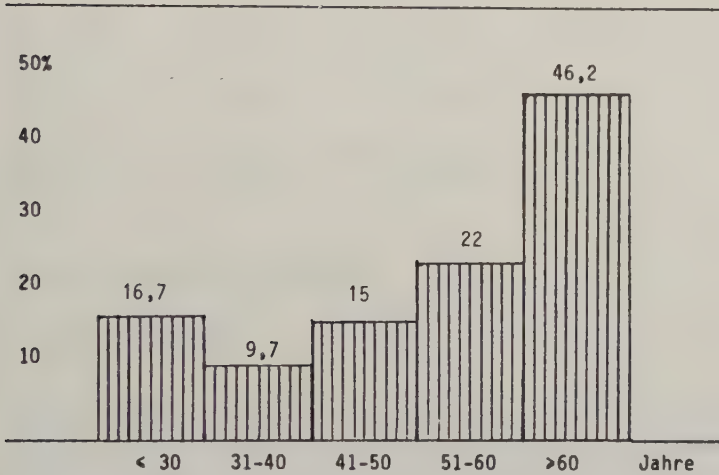
3.2.1.2 Lebensalter der Patienten

Unterteilt man die 212 Patienten mit unklarem zytologischen Befund in 5 Altersgruppen (Tab. 11), so liegt der Gipfel in der Gruppe 31-40 Jahre, Patienten unter 30 Jahren sind vergleichsweise selten vertreten. Von wesentlicher Bedeutung ist, daß der Anteil der histologisch malignen Tumoren bei unklarem zytologischen Befund mit zunehmendem Lebensalter deutlich ansteigt. Während bei 62 Patienten zwischen dem 31.-40. Lebensjahr nur in 6 Fällen histologisch ein maligner Tumor gefunden wurde, stieg dieser Anteil bei den 39 Patienten über 60 Jahre auf 18; d.h., daß sich in der jüngeren Altersgruppe nur bei jedem Zehnten, in der Gruppe älterer Patienten aber bei nahezu jedem Zweiten hinter einem unklaren zytologischen Befund ein maligner Tumor verbirgt (siehe auch Abb. 4). Unverhältnismäßig hoch, aber nur an sechs Fällen nachprüfbar, ist der Anteil histologisch maligner Tumoren in der jüngsten Altersgruppe.

Tab. 11: Histologisch maligne und benigne Tumoren bei unklarem zytologischen Befund in verschiedenen Altersgruppen

Lebensalter	maligne	benigne	Gesamtzahl
bis 20	2	4	6
21-30	3	21	24
31-40	6	56	62
41-50	6	34	40
51-60	9	32	41
> 60	18	21	39

Abb. 4: Prozentualer Anteil maligner Tumoren bei unklaren zytologischen Befund in verschiedenen Altersgruppen



3.2.1.3 Geschlecht der Patienten

Wie aus Tabelle 12 hervorgeht, waren Frauen in der Gruppe mit unklaren zytologischem Befund viermal so häufig wie Männer vertreten, die relativen Anteil maligner bzw. benigner Tumoren waren aber bei beiden Geschlechtern annähernd gleich.

Tab. 12: Geschlechtsverteilung bei unklaren zytologischen Befunden bzw. bei histologischen malignen und benignen Tumoren

Geschlecht	maligne	benigne	Gesamtzahl
weiblich	36 (21%)	135 (79%)	171
männlich	8 (20%)	33 (80%)	41

3.2.2 Zytologische Parameter

3.2.2.1 Beimengungen

3.2.2.1.1 Kolloid

Aus Tab. 13 ist ersichtlich, daß bei zytologischen Befunden mit unklarer Dignität meist überwiegend wenig oder kein Kolloid nachweisbar war. Nur 8 der 212 Fälle zeigten viel Kolloid, sie waren histologisch ausnahmslos benigne. Auch in Ausstrichen mit "mäßi- gem" Kolloidgehalt war der relative Anteil histologisch benigner Veränderungen mit 28% deutlich höher als der von malignen Tumoren (11%).

Neben dieser semiquantitativen Bestimmung des Kolloidgehalts der Punktate wurde auch auf unterschiedliche Kolloidstrukturen geachtet.

Tab. 13: Unterschiedlicher Kolloidgehalt in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kolloidgehalt	maligne	benigne
nieder	39 (89%)	113 (67%)
mäßig	5 (11%)	47 (28%)
hoch	--	8 (5%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

Unterschieden wurden dabei Ausstriche mit "tropfigen" und "diffusen" Kolloidniederschlägen, bzw. solche in denen beide Formen vorkamen (Tab. 14).

Tab. 14: Form der Kolloidbeimengung in den Gruppen "unklärer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kolloidform	maligne	benigne
diffus	8 (18%)	26 (15%)
tropfig	11 (25%)	39 (23%)
diffus und tropfig	25 (57%)	103 (62%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

Bei histologisch malignen wie benignen Veränderungen waren ausschließlich diffuse Kolloidniederschläge am seltensten und diffus-tropfige gemischte Formen am häufigsten nachweisbar.

3.2.2.1.2 Blutbeimengungen

Das Ausmaß der in den Ausstrichen nachweisbaren Blutbeimengung wurde semiquantitativ festgehalten. Wie aus Tab. 15 hervorgeht, war in beiden Dignitätsgruppen eine starke Blutbeimengung häufiger als eine geringe.

Tab. 15: Semiquantitative Bestimmung der Blutbeimengung in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Blutbeimengung	maligne	benigne
gering	17 (39%)	72 (43%)
viel	27 (61%)	96 (57%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.1.3 Kristalle

Tafelförmige kristalline Niederschläge waren nur in einem kleinen Teil der Ausstriche mit "unklarem zytologischen Befund" nachweisbar (Tab. 16). Sie fanden sich bei Fällen, in denen histologisch ein malignen Tumor diagnostiziert wurde relativ häufiger als bei benignen Veränderungen.

Tab. 16: Kristalline Ablagerungen in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kristalle	maligne	benigne
nachweisbar	8 (18%)	14 (8%)
nicht nachweisbar	36 (82%)	154 (92%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.1.4 Leukozyten

In Ausstrichen mit zytologisch unklarer Dignität waren Leukozyten meist vermehrt; dabei erfolgte keine Differenzierung in Granulozyten und Lymphozyten (Tab. 17). Diese Vermehrung von Leukozyten betraf Fälle mit histologisch malignen Veränderungen ebenso wie benigne Läsionen.

Tab. 17: Leukozytenanteil in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Histologischer Befund	maligne	benigne
erhöht	40 (91%)	152 (90%)
nicht erhöht	4 (9%)	16 (10%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.1.5 Makrophagen

Makrophagen treten in Schilddrüsenpunktaten meist als Folge von Blutungen auf und speichern überwiegend Pigment; nicht-pigmentierte Makrophagen sind seltener und zeigen vakuolisiertes Zytoplasma. Ohne zwischen pigmentierten und nicht-pigmentierten Formen zu unterscheiden, waren Makrophagen bei unklarem zytologischen Befund in Fällen mit histologisch malignem Tumor relativ häufiger als in Ausstrichen benigner Veränderungen.

Tab. 18: Makrophagen in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Makrophagen	maligne	benigne
nachweisbar	17 (39%)	20 (12%)
nicht nachweisbar	27 (61%)	148 (88%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.1.6 Autolytische Zellen

Da maligne Tumoren in der Regel häufiger Nekrosen aufweisen als benigne Veränderungen, wurde in den Ausstrichen das Vorkommen autolytischer bzw. nekrotisch erscheinender Zellen festgehalten. Wie aus Tab. 19 hervorgeht, waren aber lytisch veränderte Zell- und Kernreste bei Fällen mit histologisch benignem Befund zumindest nicht seltener als in Punktatausstrichen von malignen Tumoren.

Tab. 19: Nachweisbarkeit autolytischen Zellen in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Autolytische Zellen	maligne	benigne
nachweisbar	30 (68%)	148 (88%)
nicht nachweisbar	14 (32%)	20 (12%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.2 Zytologische Befunde an Thyreozyten

3.2.2.2.1 Zelltyp

Bei der Beurteilung von Schilddrüsenepithelien wurde die Beteiligung onkozytär umgewandelter Thyreozyten nur qualitativ registriert, ihr quantitatives Verhältnis zu regulären Thyreozyten blieb unberücksichtigt. Die Ergebnisse in Tab. 20 zeigen, daß das Merkmal "Onkozyten" in den histologisch malignen Veränderungen nahezu gleich häufig anzutreffen war, wie bei histologisch benignen Befunden.

Tab. 20: Onkozyten in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Onkozyten	maligne	benigne
nachweisbar	7 (16%)	37 (22%)
nicht nachweisbar	37 (84%)	131 (78%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.2.2 Zellgehalt der Ausstriche

Der Zellgehalt der Ausstriche wurde semiquantitativ ermittelt, indem in den fünf eindrucksmäßig zellreichsten Abschnitten jedes Falls bei 500-facher Vergrößerung die jeweilige Anzahl von Thyreozyten ausgezählt wurde. Die Durchschnittswerte pro Gesichtsfeld sind in Tab. 21 zusammengestellt. Die ermittelten Werte zeigen, daß sich sowohl die durchschnittlichen Zellzahlen, wie die maximalen und minimalen Werte in beiden Kollektiven kaum unterscheiden.

Tab. 21: Zellgehalt der Ausstriche bei "unklarem zytologischem Befund" bei Fällen mit histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Thyreozytenzahl pro Gesichtsfeld (500-fach vergrößert)	maligne	benigne
Durchschnittswert	110 (n = 44)	101 (n = 168)
Maximalzahl	274	250
Minimalwert	13	17

3.2.2.2.3 Zellagerung

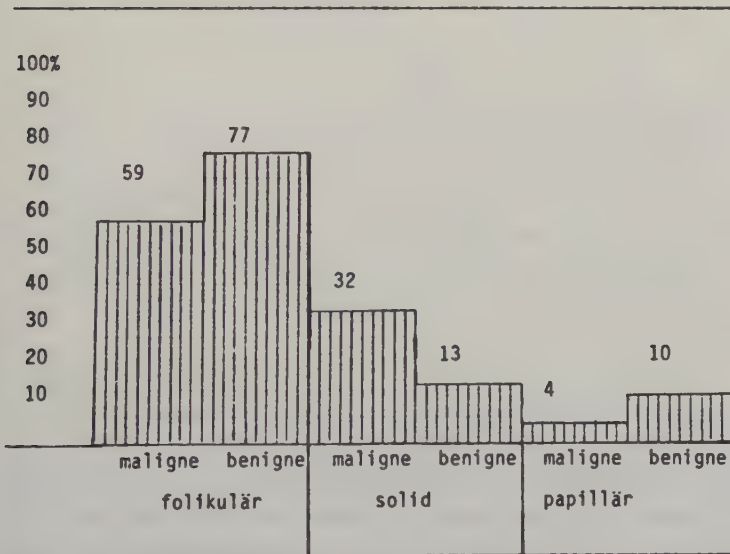
Wenn im zytologischen Ausstrich Thyreozytenverbände aus mehreren Zellen vorkommen, so kann deren Lagerung follikulär oder papillär differenziert oder ohne weitere Differenzierung solide sein. In der Gruppe mit "unklarem zytologischem Befund" überwog die follikuläre Epithelanordnung, solide Verbände waren am seltensten nachweisbar (Tab. 22).

Tab. 22: Formen der Zellagerung von Thyreozytenverbänden in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Zellagerung	maligne	benigne
follikulär	26 (59%)	129 (77%)
papillär	14 (32%)	22 (13%)
solide	4 (9%)	17 (10%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

Wie aus Abb. 5 hervorgeht, war der relative Anteil solider Epithelverbände bei histologischen malignen und benignen Veränderungen annähernd gleich: demgegenüber war die follikuläre Lagerung häufiger bei benignen und die papilläre Lagerung deutlich häufiger bei histologisch malignen Veränderungen zu beobachten.

Abb. 5: Prozentualer Anteil der jeweiligen Lagerungsformen von Thyreozyten in der Guppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen



3.2.2.2.4 Zellbegrenzung

Zellen mit deutlicher Zytoplasmabegrenzung waren nur in relativ wenigen Ausstrichen nachweisbar; überwiegend waren die Zellgrenzen unscharf oder lichtmikroskopisch nicht erkennbar. Da ein breites, scharf begrenztes Zytoplasma ein charakteristisches Kriterium der Onkozyten ist, überrascht es nicht, daß die in Tab. 23 dargestellten Ergebnisse weitgehend den Befunden bei den Zelltypen (Tab. 20) entsprechen.

Tab. 23: Zellgrenzen von Thyreozyten in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Zellgrenzen	maligne	benigne
scharf	8 (18%)	32 (19%)
unscharf oder fehlend	36 (82%)	136 (81%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.2.5 Kerngrößen

Bei mikroskopischer Messung der Maximaldurchmesser von jeweils 100 Zellkernen pro Fall ergaben sich die in Tab. 24 dargestellten Werte. Weder bei den durchschnittlichen Kerngrößen, noch bezüglich der maximalen Abweichungen nach unten bzw. oben, fanden sich bei zytologisch unklarem Befund signifikante Unterschiede zwischen histologisch malignen und benignen Veränderungen, wenngleich die Zellkerne bei histologisch benignen Fällen insgesamt geringfügig kleiner waren.

Tab. 24: Kerngrößen von Thyreozyten in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kerngrößen in μm	maligne	benigne
Durchschnittswerte	11.0	10.7
Schwankungsbreite im Kollektiv	7.6 - 16.4	6.4 - 15.0

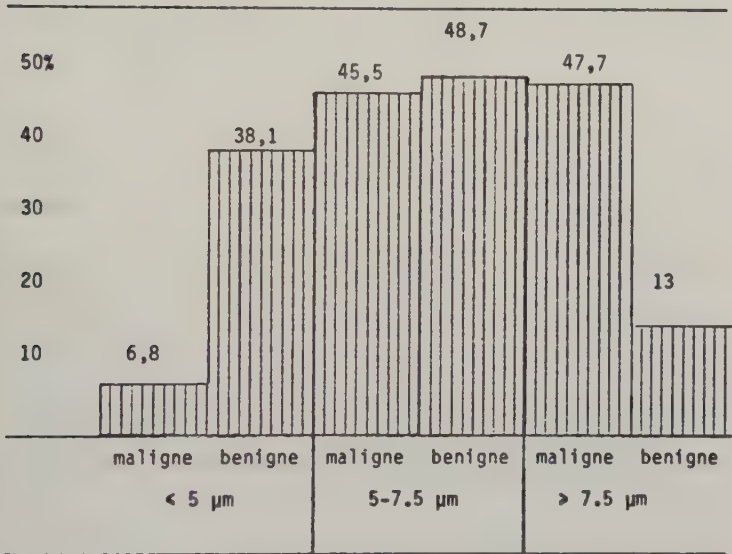
3.2.2.2.6 Kerngrößenschwankung

Tab. 25 zeigt die maximalen Kerngrößenunterschiede pro Fall. Die Größenunterschiede zwischen dem jeweils kleinsten und größten unter den 100 pro Fall ausgemessenen Zellkernen wurden in drei Kategorien unterteilt. Dabei ergibt sich, daß geringe Größenschwankungen bei histologisch benignen Fällen sehr viel häufiger vertreten waren und andererseits starke Schwankungen vorwiegend bei malignen Veränderungen auftraten (Abb. 6).

Tab. 25: Kerngrößenschwankungen von Thyreozyten in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kerngrößenschwankungen	maligne	benigne
< 5 μm	3 (6.8%)	64 (38.1%)
> 5 - < 7.5 μm	20 (45.5%)	81 (48.2%)
> 7.5 μm	21 (47.7%)	23 (13.7%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

Abb. 6: Prozentuale Anteil geringer, mittleren und starker Kerngrößenschwankungen von Thyreozyten in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen



3.2.2.2.7. Kernformen

Die Formen der Thyreozytenkerne wurden in vier Gruppen registriert, wobei als "normale" Kernform "rund-oval" anzusehen ist. Aus Tabelle 26 geht hervor, daß diese "Normalform" wesentlich häufiger bei den histologisch benignen Veränderungen auftritt, während die von der Norm deutlich abweichenden Formen "spindelförmig" und vor allem "triangulär" bei malignen Veränderungen stär-

ker vertreten sind. Fälle, bei denen lediglich eine als "polygonal" bezeichnete Kernentrundung registriert wurde, fanden sich in beiden Dignitätsgruppen annähernd gleich häufig.

Tab. 26: Kernformen von Thyreozyten in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kernform	maligne	benigne
rund-oval	6 (13.6%)	64 (38%)
polygonal	23 (52.3%)	73 (43.5%)
spindelförmig	8 (18.1%)	20 (12%)
triangulär	7 (16%)	11 (6.5%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.2.8 Kernanzahl pro Zelle

Hier wurden Punktate mit ausschließlich einkernigen Thyreozyten mit solchen verglichen, in welchen auch Zellen mit zwei oder mehr Kernen nachweisbar waren. Tabelle 27 zeigt, daß bei "unklarem zytologischen Befund" Präparate mit mehrkernigen Thyreozyten in der histologisch malignen Gruppe relativ häufig anzutreffen waren, daß aber immerhin zwei Drittel aller malignen Fälle ausschließlich einkernige Thyreozyten enthielten.

Tab. 27: Ein- und Mehrkernigkeit von Thyreozyten in der Gruppe
"unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kernzahl	maligne	benigne
einkernig	28 (64%)	136 (81%)
mehrkernig	16 (36%)	32 (19%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

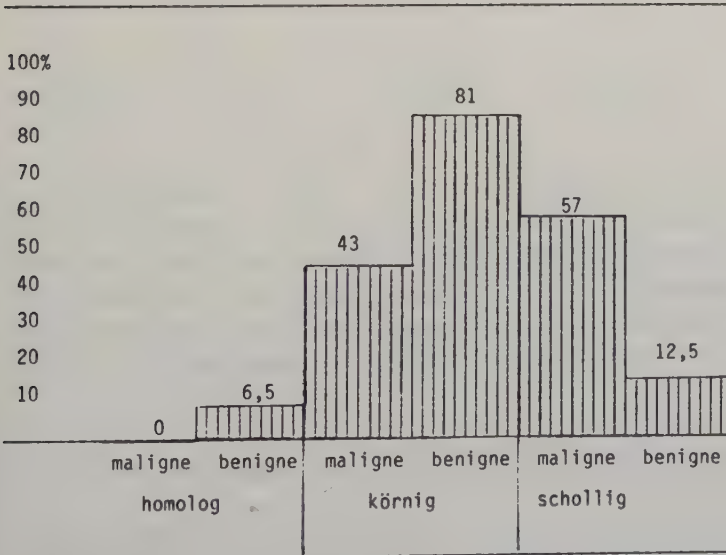
3.2.2.2.9 Kernchromatin

Die Chromatinstruktur normaler Thyreozyten ist "homogen". Eine davon abweichende, durch unterschiedliche Verdichtung entstehende Chromatinvergrößerung wurde in Abhängigkeit von Größe und Dichte der kondensierten Chromatinpartikel in "körnig" bzw. "schollig" unterteilt. Tab. 28 läßt erkennen, daß Kerne mit homogenem Chromatin nur bei histologisch benignen Veränderungen beobachtet wurden. Während unter den histologisch malignen Veränderungen in zytologischen Ausstrichen bei 57% der Fälle eine schollige Chromatinvergrößerung nachweisbar war, fand sich diese Struktur unter den histologisch benignen Schilddrüsenläsionen nur bei 12.5% der Fälle (Abb. 7).

Tab. 28: Chromatinstruktur von Thyreozyten in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Chromatinstruktur	maligne	benigne
homogen	--	11 (6.5%)
körnig	19 (43%)	136 (81%)
schollig	25 (57%)	21 (12.5%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

Abb. 7: Prozentualer Anteil der verschiedenen Chromatinstrukturen von Thyreozytenkernen in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen



3.2.2.2.10 Kerneinschlüsse

Sogenannte Kerneinschlüsse, also Zytoplasmastrukturen, die allseits von Strukturen des Zellkerns umgeben sind, fanden sich in insgesamt 13 Punktaten. Bei 5 dieser Punktate waren histologisch kein Karzinom nachweisbar, die 8 restlichen Fälle entsprachen Karzinomen. Erwartungsgemäß wurden 7 davon histologisch als papillär klassifiziert, ein Karzinom war histologisch medullär differenziert (Tab. 29).

Tab. 29: Zellkerneinschlüsse in Thyreozytenverbänden in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Kerneinschlüsse	maligne	benigne
ja	8 (20%)	5 (3%)
nein	36 (80%)	163 (97%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.2.11 Mitosen

Mitosefiguren waren nur bei 4 von 212 ausgewählten Punktaten nachweisbar; drei davon wurden bei histologischer Untersuchung als maligne klasifiziert. Wegen seiner Seltenheit ist dieses Merkmal nur in Ausnahmefällen verwertbar, sollte dann aber als gewichtiger zytologischer Hinweis auf Malignität angesehen werden.

3.2.2.3 Nucleolen

3.2.2.3.1 Sichtbarkeit der Nucleolen

Zwischen der Sichtbarkeit von Nucleolen in Thyreozytenkernen und der Malignität des punktierten Knotens bestand eine Beziehung: Ausstriche, bei denen keine Nucleolen erkennbar waren, stammten ausnahmslos von Patienten mit histologisch benignen Veränderungen. Andererseits enthielten auch 92% der histologisch gutartigen Fälle Thyreozyten mit zytologisch erkennbaren Nucleolen; allerdings lag der prozentuale Anteil von Zellkernen mit sichtbaren Nucleolen bei malignen Tumoren höher: sichtbare Nucleolen in über 10% der Thyreozytenkernen fanden sich in 68% der Ausstriche mit histologisch malignem Befund und nur in 50% der histologisch benignen Fällen (Tab. 30).

Tab. 30: Sichtbare Nucleolen in Thyreozytenkernen in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Nucleolen sichtbar	maligne	benigne
nein	--	14 (8%)
in < 10% d. Kerne	14 (32%)	70 (42%)
in 10 - 25% "	18 (41%)	56 (33%)
in > 25% "	12 (27%)	28 (17%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.3.2 Nucleolenanzahl pro Zellkern

Mehr als ein Nucleolus pro Zellkern war nur in einer relativ kleinen Gruppe von Ausstrichen nachweisbar. Wie Tab. 31 zeigt, war dieses Kriterium bei histologisch malignen Veränderungen nur geringfügig häufiger als bei benignen Läsionen.

Tab. 31: Nucleolenanzahl pro Zellkern in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Nucleolen pro Zellkern	maligne	benigne
0/1	34 (77%)	139 (83%)
> 1	10 (23%)	29 (17%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

3.2.2.3.3 Nucleolengröße

Aus Gründen der Praktikabilität wurde die Nucleolengröße nicht absolut, sondern in Relation zum Kerndurchmesser bestimmt. Nucleolen, deren Durchmesser größer als ein Viertel des Kerndurchmessers war, fanden sich häufiger bei histologisch malignen Veränderungen. In beiden Gruppen überwogen aber Nucleolen mit kleinerem oder nicht meßbarem Durchmesser bei weitem (Tab. 32).

Tab. 32: Nucleolendurchmesser in der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" bei histologisch malignen und benignen Schilddrüsenveränderungen

Nucleolendurchmesser	maligne	benigne
nicht meßbar	29 (66%)	139 (83%)
< 1/4 d. Kerndurchmessers	5 (11%)	19 (11%)
> 1/4 d. "	10 (23%)	10 (6%)
Gesamtzahl	44 (100%)	168 (100%)

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1 Aussagekraft und Verwertbarkeit zytologischer Befunde von Schilddrüsenfeinnadelpunktaten

Aussagekraft und Verwertbarkeit einer zytologischen Methode beruhen unter anderem auf folgenden Parametern:

- a) wie häufig liefert die Methode **e i n d e u t i g e** Ergebnisse, d.h. bei der Tumordiagnostik sollten möglichst häufig sichere Hinweise auf die Dignität des untersuchten Tumors vorliegen.
- b) Wie zuverlässig oder **r i c h t i g** sind die mit einer Methode erarbeiteten Diagnosen; d.h. wie häufig sind bei der Tumordiagnostik richtige bzw. andererseits "falsch negative" oder "falsch positive" Befunde zu erwarten.

4.1.1 Die Eindeutigkeit zytologischer Befunde von Schilddrüsenfeinnadelpunktaten

In Tabelle 33 sind die von verschiedenen Untersuchern von Schilddrüsenpunktaten bezüglich "Eindeutigkeit des Befundes" ermittelten Ergebnisse zusammengefaßt und den eigenen Ergebnissen gegenübergestellt. Die Zahlen dieser fünf Arbeitsgruppen sind aus verschiedenen Gründen nicht voll vergleichbar. Zum einen fassen LUCK et al.[28] und HEROLD [19] verdächtige und positive Befunde in einer Gruppe zusammen; zum anderen sind die zugrundeliegenden Fallzahlen sehr unterschiedlich, da nur SCHENK [35] auf ein Untersuchungsgut zurückgreifen kann, das unseren Fallzahlen vergleichbar ist. Trotzdem wird erkennbar, daß die eindeutig negativen

Tab. 33: Literaturvergleich der absoluten und relativen Häufigkeit einzelnen Befundgruppen bei der Schilddrüsen-Zytologie

Zytolog. Bef.	Luck, J. [28]	Herold, R. [19]	Eitel, M. [17]	Schenk, U. [35]	eig. Ergeb.
techn.unbrauch.	12 (3.2%)	282 (16.2%)	14(4.1%)	1113 (5.3%)	3668 (9.0%)
negativ	358 (84.0%)	1367 (78.6%)	297(87.4%)	17136 (82.4%)	35825 (87.9%)
unklare Dign.	15 (3.4%)	80 (4.6%)	1(0.3%)	1596 (7.7%)	1049 (2.6%)
verdächtig	42 (9.4%)	10 (0.6%)	15(4.4%)	777 (3.7%)	110 (0.3%)
positiv	*	*	13(3.8%)	178 (0.9%)	104 (0.2%)
Fallzahl	417	1739	340	20800	40756

* Sowohl Luck als auch Herold untersuchten die zytologischen Befundgruppen "verdächtig" und "positiv" nicht.

Befunde in allen Gruppen weit überwiegen und sich zwischen 78.6% und 87.9% der jeweiligen Kollektive bewegen. Faßt man "verdächtige" und "positive" Befunde zusammen, so finden sich hier relativ deutliche Unterschiede mit Anteilen zwischen 0.3% und 9.4%. Eine annähernd gleiche Schwankungsbreite gilt für die Fälle mit "unklarer Dignität", deren Anteile zwischen 0.3% und 7.7% differieren. Die Forderung nach möglichst eindeutigen Ergebnissen wird durch unsere Befunde insofern gut erfüllt, als bei einem sehr großen Kollektiv 87,9% als "eindeutig negativ" klassifiziert wurden und die Gruppe "unklare Dignität" mit 2.6% nicht zu groß erscheint.

4.1.2 Die Häufigkeit "falsch negativer" zytologischer Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten

Die zweite Frage gilt der Zuverlässigkeit der Befunde. Verständlicherweise ist die Rate der "falsch negativen" Befunde besonders schwer oder nicht feststellbar, da bei der Mehrzahl dieser Patienten keine weitere Diagnostik betrieben wird. Aus diesem Grund kann über eigene "falsch negative" Befunde keine Aussage gemacht werden.

Berkhoff et al. [3] fanden in ihrem Krankengut (siehe Tab. 34) unter 321 Patienten mit den zytologischen Diagnosegruppen Pap 0-II 12 Fälle mit Schilddrüsenkarzinom und somit einem Anteil von 3.7% "falsch negativer" Befunde. Silverman et al. [37] berichteten aus einer Serie von 309 Schilddrüsenfeinnadelpunktionen über eine "falsch negative" Rate von 2.3%. Nachdem Kemken et al. [23] in einer Literaturübersicht mit insgesamt 528 malignen Schilddrüsentumoren auf 9.1% "falsch negativer" Befund kam und Bayer-Pietsch [1] am eigenen Material 6.8% "falsch negative" Befunde ermittelte, gehen Schenk et al. [35] davon aus, daß mit etwa 10% "falsch negativer" Befunde zu rechnen sei. Auch wenn diese Rate ungewöhnlich hoch erscheint, sollten diese Erfahrungen Anlaß geben, bei klinischem Malignitätsverdacht trotz negativem zytologischen Befund weitere Untersuchungen, z.B. auch eine Wiederholung der Feinnadelpunktion durchzuführen, um möglichst kein Schilddrüsenmalignom zu übersehen.

Tab. 34: Gegenüberstellung von falsch negativen/positiven Fällen
bei verschiedenen Autoren

Autor	zytologisch benigne		zytologisch verdächtig		zytologisch maligne	
	richtig neg.	falsch neg.	richtig verd.	falsch verd.	richtig pos.	falsch pos.
Bayer-Pietsch (1978)		(6.8%)				
Berchthold (1974)	62 (95.4%)	3 (4.6%)	0	14 (100%)	19 (90.5%)	2 (9.5%)
Berkhoff (1983)	309 (96.3%)	12 (3.7%)	32 (67.0%)	16 (33.0%)		
Droese (1978)	66 (95.7%)	3 (4.3%)	12 (28.6%)	30 (71.4%)	32 (94.1%)	2 (5.9%)
Georgii (1978)	1109 (95.4%)	54 (4.6%)	15 (21.7%)	54 (78.3%)	119 (90.2%)	13 (9.8%)
Herold (1979)	230 (98.3%)	4 (1.7%)	9 (23.7%)	29 (76.3%)	8 (100%)	0
Kemken (1978)		(9.1%)				
Löhrs (1976)	91 (96.8%)	3 (3.2%)	7 (53.8%)	6 (46.2%)	38 (88.4%)	5 (11.6%)
Löwenhag (1973)	217 (96.0%)	9 (4.0%)	24 (19.5%)	99 (80.5%)	63 (100%)	0
Pedio (1977)	99 (96.1%)	4 (3.9%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	27 (90.0%)	3 (10.0%)
Schenk (1986)		(10.0%)				
Silverman (1986)		(2.3%)				
Smejkal (1968)	195 (98.5%)	3 (1.5%)	0	15 (100%)	92 (100%)	0
Eigene	nicht untersucht		47 (77.0%)	14 (23.0%)	58 (98.3%)	1 (1.7%)

4.1.3 Die Häufigkeit "falsch positiver" zytologischer Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten

Im Vergleich zum Anteil "falsch negativer" Befunde ist die "falsch positive" Rate bei Schilddrüsenfeinnadelpunktionen sehr viel genauer anzugeben, da diesen Befunden in der Regel eine operative Knotenentfernung mit histologischer Abklärung folgt. Ob "malignitätsverdächtige" und "eindeutig positive" Befunde in einer Gruppe zusammengefaßt werden sollen oder nicht, wird unterschiedlich gehandhabt. Da beide Diagnosegruppen die gleiche Konsequenz, nämlich Operation und histologische Abklärung haben sollen, erschiene eine Zusammenfassung naheliegend. Nachdem klinischer Befund oder Operationsfähigkeit des Patienten aber selbst bei "malignitätsverdächtigem" Befund im Einzelfall auch ein abwartendes Verhalten erfordern können, ist die Abtrennung "malignitätsverdächtiger" Befund als eigene Diagnosegruppe gerechtfertigt. Diese Einstellung wird auch durch die Ergebnisse unserer Nachuntersuchungen gestützt: während bei den "eindeutig positiven" Befunden nur in einem von 59 Fällen histologisch kein maligner Tumor nachweisbar war, bestand diese Diskrepanz bei den 61 "malignitätsverdächtigen" Befunden immerhin in 14 Fällen.

Aussagen über die Raten "falsch positiver" oder "falsch verdächtiger" zytologischer Befunde sind selbstverständlich nur dann miteinander vergleichbar, wenn sie auf identischen Berechnungsverfahren beruhen. Eine Vielzahl der Autoren bezieht die Rate der "falsch positiven" zytologischen Befunde auf die gesamte Fallzahl der Untersuchungsergebnisse; diesem Vorgehen möchten wir uns aus zwei Gründen nicht anschließen:

- a) bei diesem Verfahren würden prozentuale Raten angegeben werden, die so niedrig sein können, daß eine utopische Sicherheit der Methode vorgetäuscht wird; bei unseren eigenen Befunden würden die "falsch positiven" und "falsch verdächtigen" Fälle bei 0% bzw. 0.04% liegen.
- b) Verdächtige oder positive zytologische Befunde, die aus verschiedenen Gründen nicht durch eine Operation mit histologischer Untersuchung abgeklärt werden, bleiben bei dieser Berechnungsart unberücksichtigt.

Daher wurden die in Tab. 34 angegebenen Raten nur auf die histologisch tatsächlich nachuntersuchten Fälle der Gruppen "malignitätsverdächtig" bzw. "positiver zytologischer Befund" bezogen. Für unsere eigenen Ergebnisse bedeutet dies beispielsweise, daß die Rate "falsch verdächtige Befunde" bei 23% liegt, weil bei 14 von 61 histologisch geprüften Fällen kein maligner Tumor nachweisbar war.

In einer aus Tab. 34 abgeleiteten weiteren Tab. 35 sind die "verdächtigen" und "positiven" Befunde der jeweiligen Untersucher zu einer Gruppe zusammengefaßt und die davon histologisch benignen den davon malignen Fällen gegenübergestellt. Um die Ergebnisse der einzelnen Autoren besser vergleichen zu können, wurde daneben das Verhältnis zwischen den jeweils "falsch positiven" zu den jeweils "richtig positiven" Fällen der einzelnen Arbeitsgruppen errechnet. Da der Wert für "falsch positive" für alle Untersucher mit 1 angegeben wird, ist aus dem Nenner dieser Verhältnisse ersichtlich, wie häufig "richtig positive" Befunde bezogen auf eine "falsch positive" Diagnose bei den einzelnen Autoren sind.

Tab. 35: Zusammenfassung der zytologisch verdächtigen und positiven Befunde mit histologischer Dignitätsuntersuchung

Autor	verdächt.+pos. Bef.		Verhältn. falsch pos. zu richtig pos. Bef.
	ben.	mal.	
Berchthold (1974)	16 :	19	1 : 1.19
Berkhoff (1983)	16 :	32	1 : 2
Droeze (1978)	32 :	44	1 : 1.3
Herold (1979)	29 :	17	1 : 0.59
Georgii (1978)	67 :	134	1 : 2
Löhns (1976)	11 :	45	1 : 4.09
Löwenhag (1973)	99 :	87	1 : 0.88
Pedio (1977)	8 :	34	1 : 4.25
Smejkal (1968)	15 :	92	1 : 6.13
eigene	15 :	105	1 : 7

Da bei zwei Arbeitsgruppen der Nenner unter eins liegt, wurden hier mehr "falsch positive" als "richtig positive" Befunde registriert. Ein sehr viel günstigeres Bild ergibt sich für die eigenen Ergebnisse, da hier auf eine "falsch positive" sieben "richtig positive" Befunde ermittelt wurden.

4.1.4 Ursachen "falsch verdächtiger" und "falsch positiver" zytologische Befunde bei Schilddrüsenfeinnadelpunktionen

Von den insgesamt 15 verdächtigen und positiven Befunden unserer Serie, bei denen histologisch kein Malignom nachweisbar war, entsprachen immerhin elf Fälle einer neoplastischen Knotenbildung, nämlich neunmal einem follikulären Adenom und zweimal einem Onkozytom; nur zwei Fälle wurden histologisch als Kolloidstruma klassifiziert (Tab. 9). Wenn man akzeptiert, daß follikuläre Adenome bzw. Onkozytome zytologisch nicht sicher von den entsprechenden Karzinomen abgrenzbar sind und annimmt, daß die beiden durch Lithiumtherapie induzierten verdächtigen Befunde bei Kenntnis der Vorbehandlung vermeidbar gewesen wären, sind nur zwei Fälle als tatsächlich "falsch verdächtig" zu bezeichnen.

Bei der Besprechung "falsch verdächtiger" oder "falsch positiver" zytologischer Befunde ist auf zwei Punkte besonders hinzuweisen:

- a) ob eine zytologische Diagnose falsch oder richtig ist, wird nur von der fehlenden oder vorhandenen Übereinstimmung mit dem histologischen Befund abhängig gemacht, d.h. die Richtigkeit des histologischen Befundes wird als gegeben vorausgesetzt. Wie schwierig aber gerade bei follikulären Tumoren der Schilddrüsen eine eindeutige Festlegung auf Adenom oder Karzinom auch für die Histologie sein kann, belegen Nachuntersuchungen mit häufigen Neuklassifizierungen [Krisch, 25], Verlegenheitsbezeichnungen wie "atypisches Adenom" und in sich widersprüchliche Bezeichnungen wie "malignes" oder "metastasierendes Adenom".

b) Wesentliche histologische Kriterien, die ein follikuläres Karzinom vom gleichartig differenzierten Adenom unterscheiden, sind Kapselinvasion und Gefäßeinbrüche. Sind diese Kriterien in den untersuchten Schnitten nicht nachweisbar, wird ein Schilddrüsentumor unabhängig vom Grad zytologischer Atypien als Adenom, eventuell mit dem Zusatz "atypisch" klassifiziert. Bei dieser Situation erscheint eine Überlegung bedenkenswert, die Hazard und Kenyon [17] schon 1954 äußerten: ist das sogenannte "atypische Adenom" der Schilddrüse nicht in Wirklichkeit ein abgekapseltes follikuläres Karzinom ohne nachweisbaren Gefäßeinbruch, also ein präinvasives Stadium dieser Karzinomform?

4.2 Zytologische Befunde mit unklarer Dignität

4.2.1 Zur Bedeutung der zytologischen Befunde mit "unklarer Dignität" bei Schilddrüsenfeinnadelpunktaten

Unter den insgesamt 40 756 ausgewerteten Befunden wurden in 1049 Fällen die Dignität als "zytologisch unklar" bezeichnet. Diese Beurteilung war mit einem Anteil von 2.6% somit wesentlich häufiger als die Einstufungen "malignitätsverdächtig" und "positiv" mit jeweils 0.3%. Da die Nachprüfung von 223 histologisch untersuchten Fällen ergab, daß nur bei etwa einem Viertel dieser Patienten ein maligner Tumor nachweisbar war, in der Gruppe "malignitätsverdächtig" aber bei drei Viertel der Fälle, erscheint eine Trennung zwischen "unklare Dignität" und "malignitätsverdächtig" auch aufgrund dieser Zahlen berechtigt. Die Gründe für die Einstufung "unklare Dignität" sind vielfältig; neben dem Nachweis von Onkozyten, Kernunregelmäßigkeiten oder Entzündungszei-

chen, steht die Schwierigkeit bei der Dignitätsbeurteilung einer follikulären Epithelproliferation im Vordergrund: wie aus den Tabellen 8 und 9 hervorgeht, waren bei zytologischen Befunden mit "unklarer Dignität" unter den histologisch mäßige eingestuften Fällen follikuläre Karzinome, bei den histologisch benignen Veränderungen aber follikuläre Adenome jeweils am häufigsten vertreten.

4.2.2 Zytologische Möglichkeiten zur weiteren Differenzierung bei Befunden mit "unklarer Dignität" bei Schilddrüsenfeinnadel-punktaten

Bei einem Befund mit zytologisch "unklarer Dignität" können vom behandelnden Arzt unterschiedliche Konsequenzen gezogen werden: er kann den Patienten mit klinischen Methoden sorgfältig überwachen, er kann die Punktion wiederholen, also eine zytologische Kontrolle durchführen oder er veranlaßt eine operative Knotenentfernung mit histologischer Untersuchung. Welchen Weg er dabei einschlägt, wird sicher von klinischen oder radiologischen Befunden beeinflußt. Durch die vorliegende Arbeit sollte aber auch nach Möglichkeiten der Zytologie geforscht werden, um den behandelnden Arzt bei diesen Entscheidungen beraten zu können.

Die Suche galt daher Kriterien, die innerhalb der Gruppe "unklarer zytologischer Befund" Hinweise darauf geben, ob eher mit einer gutartigen Veränderung oder wahrscheinlicher mit einem malignen Tumor zu rechnen sein wird. Erwartungsgemäß waren diejenigen Kriterien, die Anlaß gaben zu der Einstufung "unklare Dignität" bei diesem Vorhaben nicht brauchbar: die zytologischen Merkmale "follikuläre Epithellagerung" oder "Onkozyten" waren bei

histologisch benignen und malignen Veränderungen ohne erkennbaren Unterschied nachweisbar. Ebenso unbrauchbar waren Kriterien, die nur in einem sehr kleinen Teil der untersuchten Fälle auftraten: fanden sich im Austrich Mitosen, so waren drei Viertel der Fälle maligne; da dieses Merkmal aber nur in 4 von 212 untersuchten Fällen erkennbar war, schied es als sogenanntes Schlüsselkriterium aus. Unbrauchbar, weil ohne differentialdiagnostische Aussagekraft waren auch folgende Kriterien: Geschlecht des Patienten, Form der Kolloidablagerung, Blutbeimengung, Nachweis von Kristallen, Leukozytenbeimengung, Nachweis autolytischer Zellen, Zellbegrenzung, Zellgehalt, durchschnittliche Kerngröße und Nucleolenanzahl pro Kern.

Bei dem Versuch, einen diagnostischen Schlüssel zu erstellen, hielten wir uns an folgende Kriterien:

- a) ein Schlüsselkriterium muß in jedem Fall nachprüfbar sein.
- b) Kriterien, die überwiegend oder ausschließlich bei histologisch benignen Fällen auftraten, erhielten einen Punktwert mit negativem Vorzeichen.
- c) Kriterien, die überwiegend bei malignen Tumoren auftraten, erhielten einen Punktwert mit positivem Vorzeichen.
- d) Um eine einfache, gut reproduzierbare Anwendung des Schlüssels zu ermöglichen, wurden die Punktwerte auf einer Skala von -3 bis +3 verteilt, ohne im strengen Sinn statistische Kriterien zu berücksichtigen.

Die Punktwerte der einzelnen ausgewählten Kriterien sind in Tab. 36 zusammengestellt. Je höher im Einzelfall die Summe der Punktwerte ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein maligner Tumor Ursache eines zunächst unklaren zytologischen Befundes

Tab. 36: Punkte für die Erstellung eines Diagnoseschlüssels bei
Schilddrüsenpunktaten mit "unklarem zytologischen
Befund"

Alter

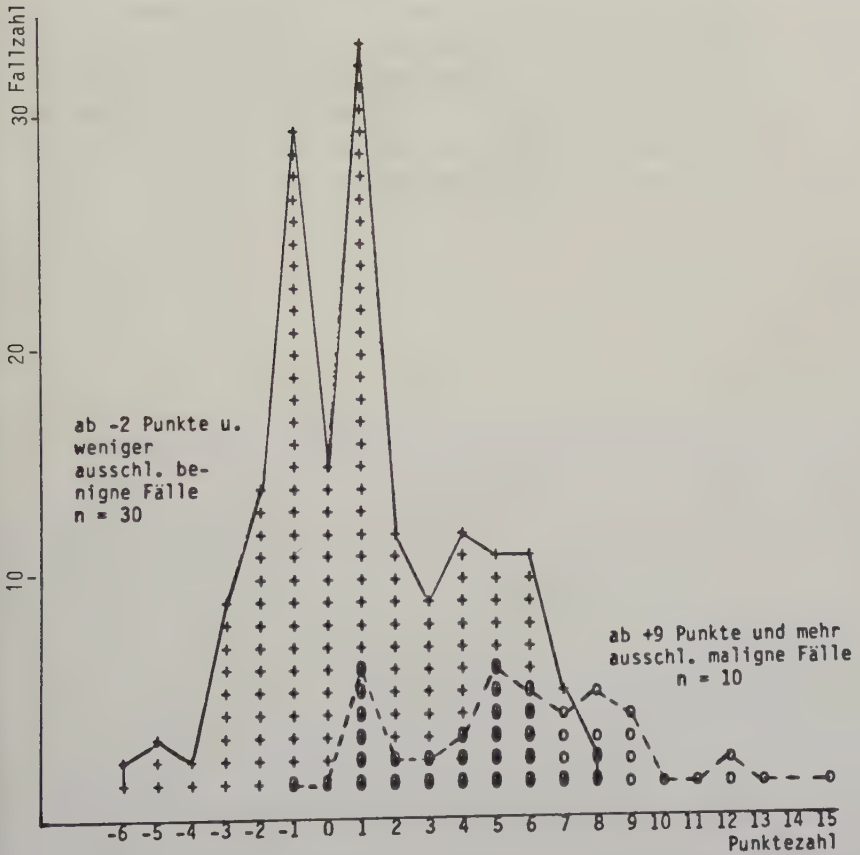
21-50 Jahre	-1	
< 20 Jahre		+1
50-60 Jahre		+1
> 60 Jahre		+2
Kolloidgehalt hoch	-3	
Makrophagen nachweisb.		+2
Kerngrößenschwankung		
< 5 µm	-1	
> 7.5 µm		+2
Kernform		
rund oval	-1	
trianguläre		+1
spindelförmig		+1
mehrkernige Thyreozyten		+1
Kernchromatin		
homogen	-3	
schollig		+3
Kerneinschlüsse		+2
Keine Nucleolen sichtb.	-3	
Nucleolengröße > 1/4 Kernφ		+2

ist. Es mag überraschen, daß unter den Kriterien mit positivem Punktwert auch der Nachweis von Makrophagen aufgeführt ist. Makrophagen sind in Schilddrüsenpunktaten als Hinweis auf Blutungen oder zystischen Veränderungen zu werten und insgesamt bei benignen Schilddrüsenläsionen ungleich häufiger als bei malignen Tumoren. Daher war in keinem Fall der Nachweis von Makrophagen Anlaß für die Einordnung in die Gruppe mit "unklarer Dignität". Wurde ein Punktat aber aufgrund anderer Kriterien in diese Gruppe eingestuft, so waren Makrophagen bei histologisch malignen Tumoren mit 37% deutlich häufiger als bei benignen Läsionen mit nur 12%.

Die Anwendung des in Tab. 36 dargestellten Diagnoseschlüssels auf die hier untersuchten 212 Fälle mit "unklarer Dignität" zeigt Abb. 8. Trotz der Auswahl voraussichtlich aussagekräftiger Kriterien wird deutlich, daß sich die Punktwerte der histologisch benignen und malignen Fälle in einem großen Bereich überschneiden, daß also bei einem Großteil dieser Fälle auch nach Anwendung unseres Schlüssels keine eindeutige Aussage möglich gewesen wäre. Die Abbildung zeigt aber auch, daß bei Fällen mit Punktwerten von -2 und darunter ausschließlich benigne und bei Punktwerten von +9 und darüber ausschließlich maligne Tumoren vertreten waren. Man könnte daraus schließen, daß bei Punktaten mit Werten von -2 und weniger ausschließlich klinische Überwachung des Patienten ausreichend wäre, was auf immerhin 30 der 212 Patienten unseres Kollektivs zugetroffen hätte. Andererseits wäre bei Punktaten mit neun und mehr Punkten der "zytologisch unklare Befund" in "malignitätsverdächtig" umzuwandeln und eine operative bzw. histologische Abklärung besonders dringend zu empfehlen; diese Empfehlung hätte man bei zehn Fällen unseres Kollektivs anwenden können. Bei den 45 Fällen mit Punktwerten von -1 und 0 überwogen benigne Veränderungen gegenüber malignen Tumoren im Verhältnis

Abb. 8: Graphische Darstellung des Diagnoseschlüssels

- durchgezogene Linie begrenzt die benignen Fälle (n = 168)
- gestrichelte Linie begrenzt die malignen Fälle (n = 44)



43:2 und damit so stark, daß auch hier eine klinische Überwachung ausreichend erschiene, falls klinisch keine weiteren Malignitätszeichen bestehen und Kontrollpunktionen in drei bis vier Monaten bzw. bei Knotenwachstum gewährleistet sind. Ob der große Mittelteil von 127 Fällen mit Punktwerten von +1 bis +8 prognostisch weiter unterteilt werden kann, müßte eine Überprüfung des hier erarbeiteten Schlüssels an einem neuen Kollektiv klären. Diese Überprüfung erscheint auch deshalb erforderlich, um Qualität und Brauchbarkeit des Diagnoseschlüssels prospektiv zu testen, da in der vorliegenden Untersuchung dieser Schlüssel gleichsam retrospektiv nur an den Fällen angewendet werden konnte, aus denen er abgeleitet war.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beruht auf der Auswertung von insgesamt 40756 zytologisch untersuchten Schi'ddrüsen-Feinnadelpunktaten.

Durch einen Vergleich mit histologischen Befunden sollte die Treffsicherheit der zytologischen Beurteilung bezüglich der Einstufung "malignitätsverdächtig" und "positiv" geklärt werden. Nur bei einem Teil der insgesamt 214 malignitätsverdächtigen und positiven Befunden war nach schriftlicher Nachfrage ein histologisches Ergebnis erhältlich: bei 47 der 61 verwertbaren malignitätsverdächtigen und bei 58 der 59 verwertbaren positiven Befunde war auch histologisch ein maligner Tumor nachgewiesen worden. Die möglichen Ursachen der 14 falsch-verdächtigen Befunde bzw. des 1 falsch-positiven zytologischen Befundes werden auch durch Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren diskutiert.

In insgesamt 1049 Fällen konnte zytologisch die Dignität nicht eindeutig bestimmt werden. Bei einem Teil dieser Patienten wurde eine Schilddrüsen-Operation durchgeführt, so daß histologische Befunde bei insgesamt 212 dieser Fälle verfügbar waren. Die zytologischen Präparate dieser Patienten wurde ohne Kenntnis des histologischen Befundes nach vorher festgelegten qualitativen und quantitativen Kriterien erneut untersucht. Anschließend wurden die zytologischen Befunde der 168 histologisch benignen Fälle mit denen der 44 malignen Fälle verglichen. Folgende Kennzeichen waren in der Gruppe mit histologisch malignem Tumor deutlich häufiger: Patientenalter über 60 Jahre, Makrophagen, starke Kerngrößenschwankungen, scholliges Kernchromatin und Nukleolenvergrößerung. Ausschließlich bei histologisch benignen Läsionen fanden sich: hoher Kolloidgehalt der Ausstriche, homogenes Kernchromatin und nicht-sichtbare Nukleolen.

Aus diesen aussagekräftigen Kriterien wurde ein einfacher Diagnoseschlüssel abgeleitet - mit positiven Punktwerten für Kriterien, die weit überwiegend bei malignen Tumoren auftraten und negativen Punktwerten für Kriterien, die typisch waren für histologisch benigne Läsionen - und bezüglich Anwendbarkeit und Aussagekraft diskutiert.

- [1] Bayer-Pietsch E.:
Grenzen der zytomorphologischen Klassifizierung von Schilddrüsen
In: Schilddrüse; Hrsg.: Weinheimer, B., Jung, I., Gloebel B.; Thieme, Stuttgart, New York (1978)

- [2] Berchthold R., Grétilat P.A., König M.P., Pedrinis E. et al.:
Die Bedeutung des sogenannten kalten Knotens in der Kropfchirurgie
Schweiz. med. Wschr. 104: 449 (1974)

- [3] Berkhoff M., Ungeheuer E.:
Die Knotenstruma
Med. klin. 78: 280 (1983)

- [4] Börner W., Lautsch M., Moll E., Romen W.:
Die diagnostische Bedeutung des "kalten Knotens" im Schilddrüsenzintigramm
Med. Welt 17: 892-897 (1965)

- [5] Borm D., Fleischer B.:
Der kalte Schilddrüsenknoten. Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenkarzinoms
Dtsch. Med. Wschr. 102: 717-721 (1977)

- [6] Dabels J., Schulz K., Pietsch P., Sievers P., Konrad H.:
Die Stellung der Nabelbiopsie mit nachfolgender zytomorphologischer Untersuchung in der Schilddrüsendiagnostik
Zschr. Gesamte Inn. Med. 26: 1233-1246 (1975)

- [7] Droese M., Kempken K.:
Die Feinnadelpunktion in der Schilddrüsendiagnostik
Med. klin. 71: 229 (1976)

- [8] Droese M.:
Die Zytologie der Schilddrüsenerkrankungen
Therapiewoche 28: 9845 (1978)

- [9] Droese M.:
Aspirationszytologie der Schilddrüse
Schattauer, Stuttgart, New York (1979)

- [10] Eitel M.:
Szintigraphische und punktionszytologische Schilddrüsendia-
gnostik unter besonderer Berücksichtigung der Knotenstruma
Med. Diss. München (1981)

- [11] Engel W.:
Katamenestische Untersuchungen zu 1127 zytologischen Aspi-
rationsbiopsien kalter Schilddrüsenknoten bei 913 Patienten
Inaug. Diss. Berlin (1972)

- [12] Freyschmiedt P., Franke H., Häring R.:
Das Schilddrüsenkarzinom
Deutsch. Med. J. 18: 542-547 (1967)

- [13] Galvan G.:
Feinnadelpunktion kalter Strumaknoten
Münch. med. Wschr. 119: 229 (1977)

- [14] Georgii, A.:
Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61: 191-208 (1977)

- [15] Georgii A.:
Cyto- und histopathologische Grundlagen einer frühen Tumordiagnostik
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 87: 556 (1978)
- [16] Gibbs. et al. (zitiert nach Pörtner und Ungeheuer [38])
Arch. surg. 90: 323 (1963)
- [17] Hazard J. B., Kenyon R.:
Atypical Adenome of the thyroid
Arch. Path. 58: 554-563 (1954)
- [18] Heinze H.G., Pichlmaier H.:
Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Internist 13: 148-158 (1972)
- [19] Herold R.:
Die Wertigkeit der Aspirationspunktion in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Med. Diss. Würzburg (1979)
- [20] Horster F.A., Klusmann G., Wildmeister W.:
Der Kropf eine endemische Krankheit in der BRD?
Dtsch. med. Wschr. 100: 8 (1975)
- [21] Hübner G., Paulussen G., Kleinsasser O.:
Zur Feinstruktur von Genese der Onkozyten
Virch. Anat. 343: 34-50 (1967)

- [22] Junginger Th., Finsterer H., Pichlmaier H., Spelsberg H., Hochleitner R.:
Die Zytodiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen
Med. Klin. 67: 1584-1588 (1972)
- [23] Kempke K., Droese M., Bayer-Pietsch E., Hör G., Pabst H.W.:
Szintigraphie und Feinnadelpunktion bei Struma nodosa
Fortschr. Med. 96: 1270-1274 und 1369-1372 (1978)
- [24] Kristädter H.-J., Engel W., Gehrman C.:
Cytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76: 492 (1970)
- [25] Krisch K.:
Schilddrüsentumoren
Beitr. Onkol. Vol. 16, Basel (1983)
- [26] Löhrs U.:
Die pathologische Anatomie der Struma maligna
Chirurg. 47: 413 (1976)
- [27] Löwhagen T., Sprenger E.:
Die Punktionszytologische Differentialdiagnostik des tastbaren Knotens in der Schilddrüse
Verh. dtsch. Ges. Path. 57: 155 (1973)
- [28] Luck J., Mumaw V., Frable W.:
Fine needle aspiration biopsy of the thyroid (differential diagnoses by viedoplan image analysis)
Acta cytol. (Baltimore): 793 (1982)

- [29] Messaris G., Kyriakou K., Vasilopoulos P., Tountas C.:
The single thyroid nodule an carcinoma
Br. J. Surg. 61: 943-944 (1974)
- [30] Oberdisse K., Klein E., Reinwein D.:
Die Krankheit der Schilddrüse
Thieme, Stuttgart, New York (1980)
- [31] Pedio G., Nadig J., Hedinger C.:
Die Bedeutung der Feinnadelpunktion bei der Abklärung von
Schilddrüsenmalignomen
Schweiz. Med. Wschr. 107: 1928 (1977)
- [32] Peters, S.
Zur diagnostischen Bedeutung des sogenannten "kalten Knotens" der Schilddrüse
Inaug. Diss. Berlin (1969)
- [33] Pörtner J., Ungeheuer E.:
Zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Med. Klin. 62: 481 (1967)
- [34] Schacht U., Mannfeld U.:
Über szintigraphisch kalte Knoten und die maligne Struma
Dtsch. Med. Wschr. 95: 1521-1523 (1970)
- [35] Schenk U.:
Zytodiagnostik der Schilddrüse
Thieme: Stuttgart, New York (1986)

- [36] Schleusener H., Schultz R., Grunze H.:
Die Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten
Med. klin 60: 709 (1965)

- [37] Silverman J.F., et al.:
The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid
diagnosis and management of thyroid neoplasm.
Cancer 57, 1164-1170 (1986)

- [38] Smejkal V., Drögemüller H.:
Technik und Ergebnisse der Aspirationspunktion der Schild-
drüse
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 74: 1209 (1968)

DANKSAGUNG

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Pielsticker für die Überlassung des Themas und für seine hilfreiche Betreuung bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank auch allen Mitarbeitern der "Gemeinschaftspraxis Pathologie" in Starnberg.

LEBENS LAUF

Erich Kilger

geboren am 26.01.1958 in Straubing als 2. Sohn von Dr. E. Kilger (23.01.24; Tierarzt) und Frau Hermelinde Kilger (15.01.27; Kauf-frau), geborene Hirschvogel

1964-1968	Besuch der Volksschule in Straubing
1968-1971	Besuch des neusprachlichen Gymnasiums in Straubing
1971-1977	Besuch des neusprachlichen Gymnasiums in Neubuurn mit Abschluß der Hochschulreife am 24.6.1977
1977-1979	Studium der Tiermedizin an der LMU München
1979-1980	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
1980-1986	Studium der Humanmedizin an der LMU München mit Absolvieren des 3. Staatsexamens am 21.5.1986
1982-1987	Erstellung der vorliegenden Arbeit
Seit 1986	Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Anästhesie im Klinikum Großhadern

